



MAILED 19 DEC 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 23
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE
6 bis, rue de Saint Pétersbourg
5800 Paris Cedex 08
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 010601

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU 16 OCT 2002

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT 0212855

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI 16 OCT. 2002

Vos références pour ce dossier
(facultatif)

240107 D20677 FA
Confirmation d'un dépôt par télécopie

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

N° attribué par l'INPI à la télécopie

Cochez l'une des 4 cases suivantes

1. NATURE DE LA DEMANDE

Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de
brevet européen Demande de brevet initiale

Date

--	--	--	--	--	--

Date

--	--	--	--	--	--

Date

--	--	--	--	--	--

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES D'&-PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE.

DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

--	--	--	--	--	--

 N°

Pays ou organisation

Date

--	--	--	--	--	--

 N°

Pays ou organisation

Date

--	--	--	--	--	--

 N°

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

Personne morale Personne physique

DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Nom
ou dénomination sociale

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Prénoms

SOCIETE ANONYME

Forme juridique

326118502

N° SIREN

45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Code APE-NAF

FRANCE

Domicile

Française

ou

N° de télécopie (facultatif)

siège

S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

FRANCE

N° de téléphone (facultatif)

Française

Adresse électronique (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Remplir impérativement la 2^{me} page

BEST AVAILARIF CODV

RECEUILLI
BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 2/2

BR2

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU **16 OCT 2002**

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0212855

DB 540 W / D1GEO1

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

240107 FA

6 MANDATAIRE

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

N ° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Rue

Cabinet REGIMBEAU

Adresse

Code postal et ville

20, rue de Chazelles

75847 PARIS CEDEX 17

Pays

N ° de téléphone (facultatif)

01 44 29 35 00

N ° de télécopie (facultatif)

01 44 29 35 99

Adresse électronique (facultatif)

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Oui

Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

Oui

Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite »,
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

34.10.2

n. Collaud le Ch.

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

Cit

DERIVES D' α -PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE HUMAINE

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d' α -phényl acétanilides, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

5 Elle concerne également l'utilisation de ces dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose.

Des composés inhibiteurs d'ACAT ont été précédemment identifiés par la demanderesse (Brevet WO97/19918). Ils présentent des propriétés hypocholestérolémiantes et antioxydantes permettant d'agir à la fois sur la quantité et la qualité des lipides, réduisant 10 ainsi leur potentiel athérogène et leurs effets délétères à long terme sur la paroi vasculaire.

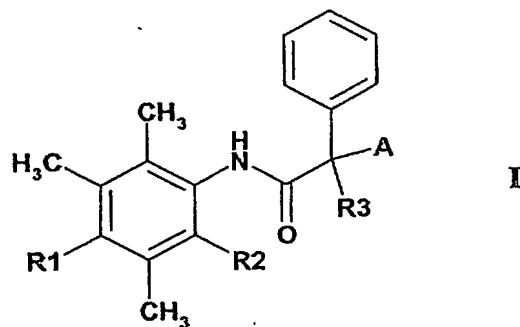
Ces composés présentent toutefois une biodisponibilité faible et une sensibilité à l'oxydation limitant l'utilisation d'agents de formulation susceptibles d'améliorer leur biodisponibilité.

15 Des composés possédant une structure hétérocyclique de nature tétrazole ont été décrits pour leurs propriétés inhibitrices de l'ACAT et leur effet hypocholestérolémiant (WO93/04052).

L'objet de la présente invention vise à obtenir de nouveaux dérivés présentant un profil d'activité comparable à ceux décrits par la demanderesse (WO97/19918) avec une biodisponibilité et une stabilité chimique et métabolique accrue.

20

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale I :



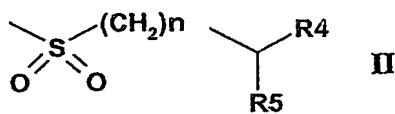
dans laquelle :

- R₁ représente un groupement hydroxyle ou amino
- R₂ représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R₃ représente l'hydrogène ou un atome de fluor

25

- A représente un groupement

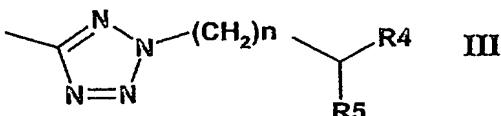
. a)



dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- R₄, R₅ identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor

. b)

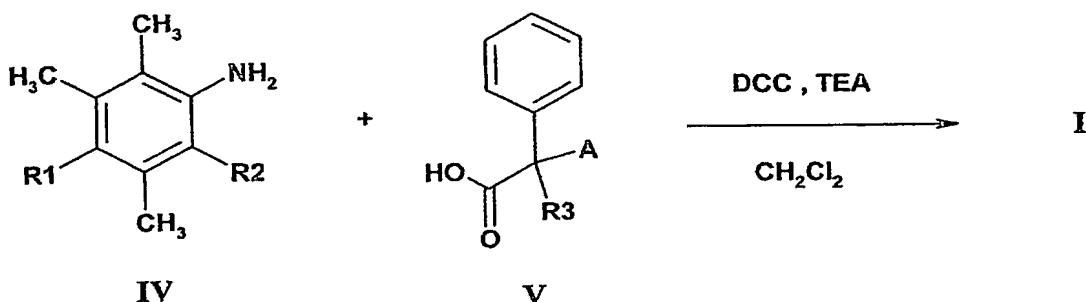


dans lequel n, R₄, R₅ ont la même signification que précédemment.

- 10 Les composés de formule générale I possédant un ou plusieurs centres asymétriques, la présente invention couvre les différents stéréoisomères ou énantiomères et leurs mélanges. Ceux-ci peuvent être obtenus par des méthodes classiques telles que, par exemple, la séparation chromatographique sur colonne chirale.
- 15 La présente invention couvre également les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule générale I possédant une fonction salifiable (R₁ = amino). Les composés de formule générale I peuvent être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques ou de médicaments destinés au traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.
- 20 Les composés de la présente invention présentent, de façon inattendue, une activité hypcholestérolémiantre in vivo supérieure aux composés précédemment décrits.

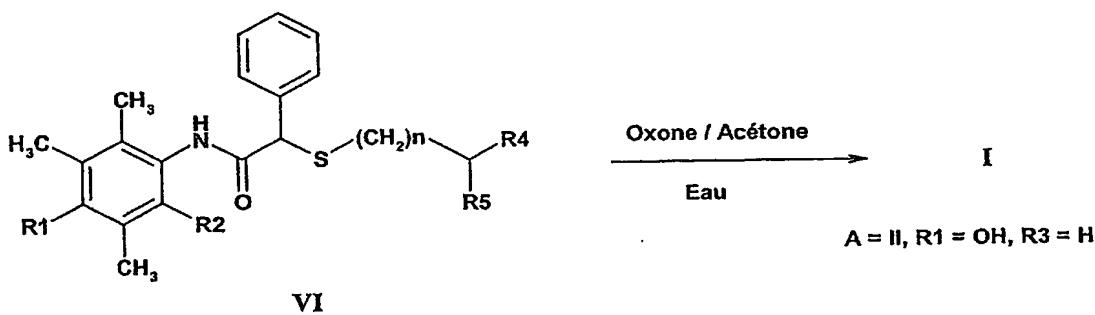
Synthèse des composés de formule I :

- 25 Les composés de formule générale I peuvent être obtenus par traitement d'une aniline IV, éventuellement chlorhydratée, avec le dérivé V, les groupements R₁, R₂, R₃ et A ayant la même signification que précédemment, en présence d'un activateur tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl pyridinium et de triéthylamine.



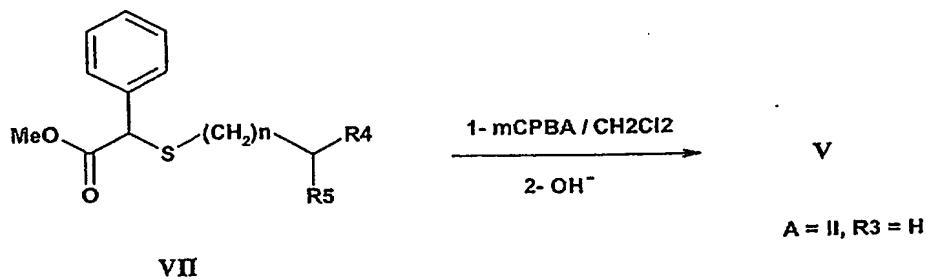
Les amines aromatiques IV sont commerciales ou peuvent être obtenues par des méthodes de synthèse connues de l'homme de métier.

- 5 Les composés I pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment avec $R_1 = OH$ et $R_3 = \text{hydrogène}$ peuvent être obtenus à partir du thioéther VI correspondant (préparé selon brevet WO 07/19918) par oxydation à l'oxone dans l'acétone aqueuse.

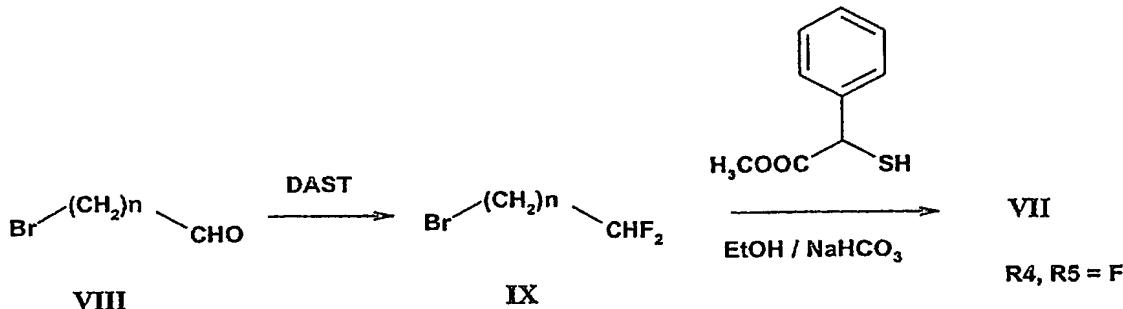


10 Synthèse des composés de formule V :

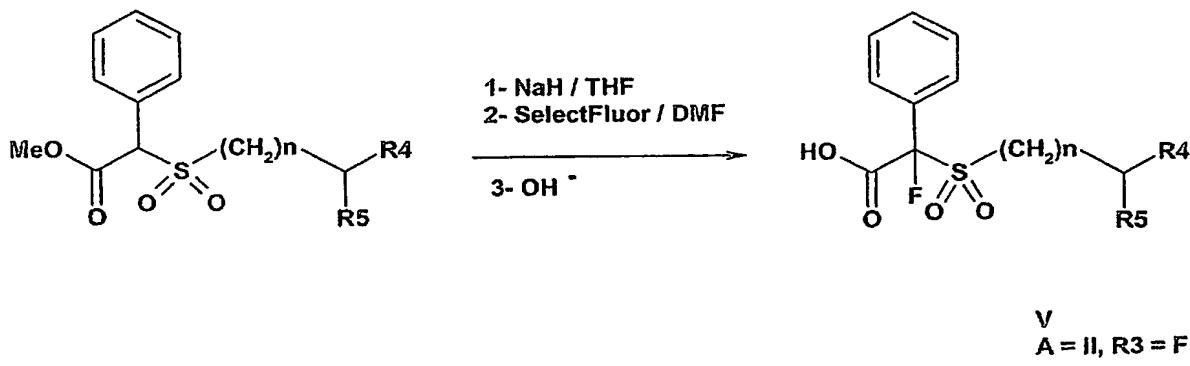
- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment et $R_3 = \text{hydrogène}$ peuvent être obtenus par oxydation de l'ester VII par un peracide tel que l'acide m-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane, suivie d'une hydrolyse alcaline.



Les composés VII pour lesquels R₄ et R₅ représentent un atome de fluor peuvent être préparés par fluoration au DAST du bromoaldéhyde VIII puis réaction du dérivé obtenu sur l'ester thiomandélique IX.



- 5 ◊ Les composés de formule générale V pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment et R₃ représente un atome de fluor peuvent être obtenus à partir de l'ester du dérivé V dans lequel A = II et R₃ = H par traitement à l' hydrure de sodium dans le THF puis au select fluor [1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diaza bicyclo (2-2-2) octane bis (tétrafluobororrate)] dans le DMF suivi d'une hydrolyse alcaline.

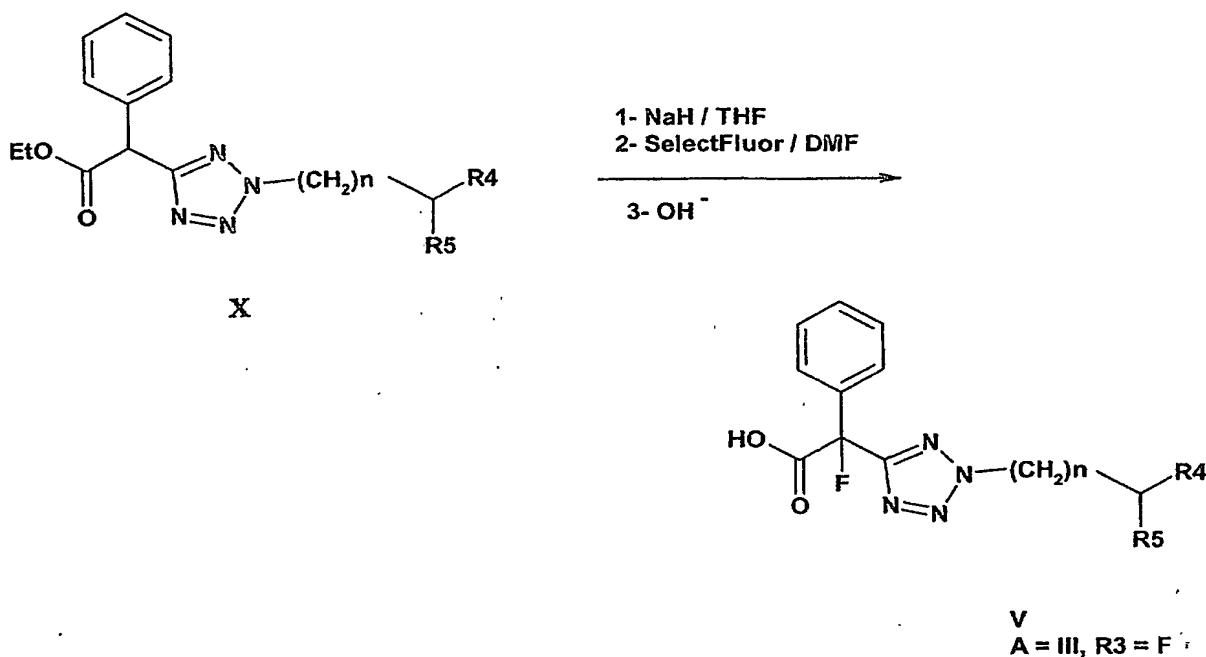


- 10

- ❖ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et $R_3 =$ hydrogène peuvent être obtenus selon des méthodes connues, par exemple, J. Med. Chem. 1996, 39, 2354-2366

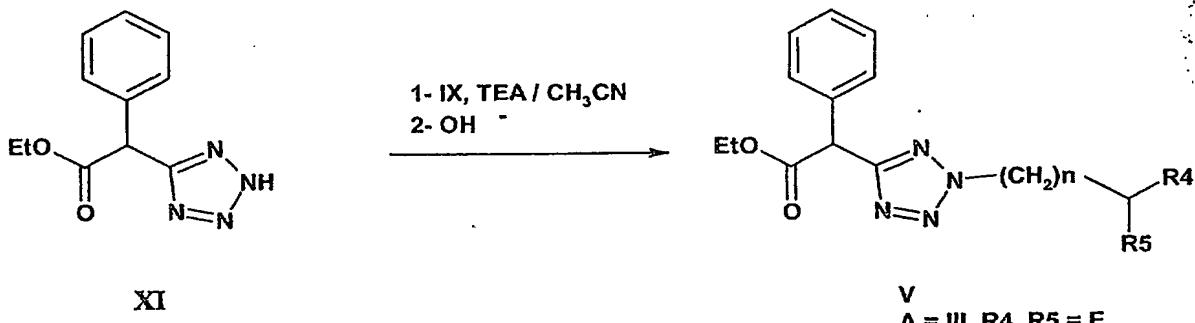
15

- ❖ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et $R_3 = \text{fluor}$ peuvent être obtenus à partir du dérivé X et traitement avec une base telle que l'hydrure de sodium dans le THF puis le select fluor dans le DMF suivi d'une hydrolyse alcaline.



- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et R₄, R₅ sont des atomes de fluor peuvent être obtenus en traitant l'ester XI par le dérivé bromé IX dans l'acétonitrile en présence de triéthylamine suivi d'une hydrolyse alcaline.

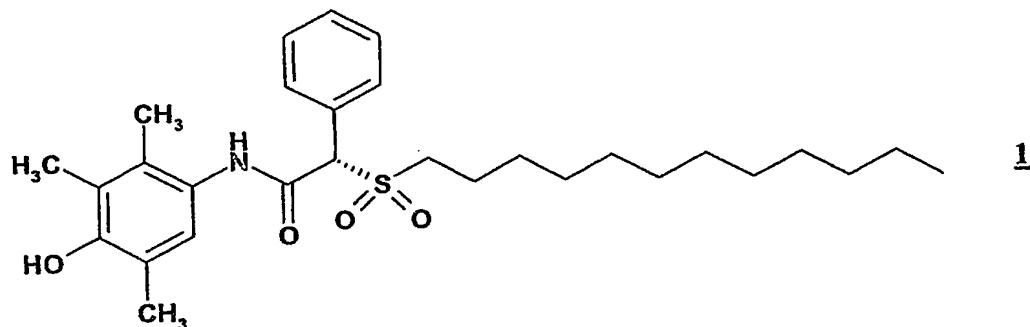
5



L'invention pourra être illustrée à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et constituent des modes de réalisation avantageux des composés de l'invention.

Exemple 1

(S)-2'3'5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide 1



5 A une solution de 2'3'5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio- α -phénylacétanilide (23,5 g ; 0,05 mole) dans l'acétone, on ajoute d'un trait une solution d'oxone (32,43 g ; 0,053 mole) dans l'eau (150 ml).

Après 24 heures sous agitation à température ambiante, la solution est filtrée, évaporée à sec puis reprise à l'acétate d'éthyle (800 ml), lavée à l'acide chlorhydrique 0,1 N, à l'eau salée et séchée ($MgSO_4$). Après concentration à sec, le résidu est repris à l'éther éthylique (100 ml) et filtré pour donner après séchage un solide (21 g).

La purification par flash-chromatographie en éluant avec un mélange CH₂Cl₂-AcOEt 90-10 fournit après élimination du solvant et séchage le composé 1 (13,4 g).

Cristaux blancs

15 F = 115°C

$$\alpha_D^{25} = 12,9^\circ \text{ (EtOH; } c = 0,46)$$

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

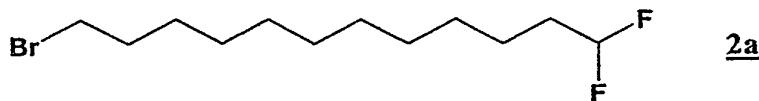
Rf: 0,87 (CH₂Cl₂ - AcOEt 70-30)

20 RMN (DMSO d₆) δ: 0,85 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 18H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,98 - 3,25 (m, 2H) ; 5,42 (s, 1H) ; 6,74 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H) ; 7,6 - 7,7 (m, 2H) , 8,15 (s, 1H) ; 9,77 (s, 1H).

Exemple 2

25 (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide

2

a) 12,12-difluoro-1-bromododécane 2a

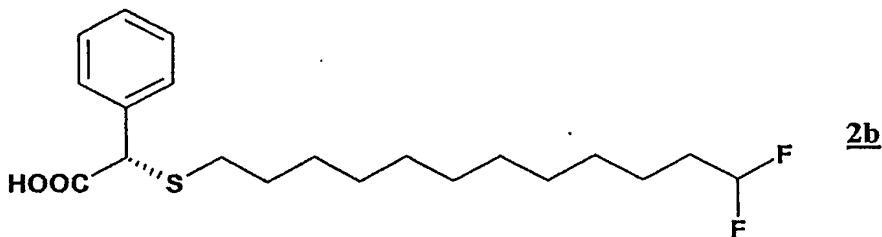
A une solution de chlorochromate de pyridinium (14,2 g ; 0,066 mole) dans le dichlorométhane (90 ml), on ajoute rapidement une solution de 12-bromo-1-décanol (12,31 g ; 0,046 mole) dans le dichlorométhane (70 ml). Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué abondamment à l'éther éthylique et filtré sur celite. Après évaporation et purification sur silice en éluant avec un mélange AcOEt-éther de pétrole 5-95, on obtient le 12-bromododécanal brut (8,74 g).

L'aldéhyde (8,74 g ; 0,033 mole) est repris dans le chlorure de méthylène (170 ml) et additionné goutte à goutte de diéthyl aminosulfure trifluoride (DAST) (5,3 ml ; 0,04 mole) dans le chlorure de méthylène (120 ml).

Après 4 heures de réaction à température ambiante, le mélange est concentré à sec et repris à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile foncée qui est purifiée par chromatographie sur silice. Par élution à l'éther de pétrole, on obtient le composé 2a (6,18 g).

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,27$ (éther de pétrole)

b) Acide (S)- α -(12,12 difluorododécylthio)-phénylacétique 2b

20

A une solution d'acide (S)-thiomandélique (3,04 g ; 0,018 mole) dans l'éthanol (70 ml), on ajoute une solution de composé 2a (6,18 g ; 0,022 mole) dans l'éthanol (15 ml) puis par petites portions du bicarbonate de sodium (3,64 g) dans l'eau (70 ml).

Après 7 heures de réaction à reflux, l'éthanol est évaporé. La solution est alors acidifiée ($HCl N$) puis extraite à l'acétate d'éthyle.

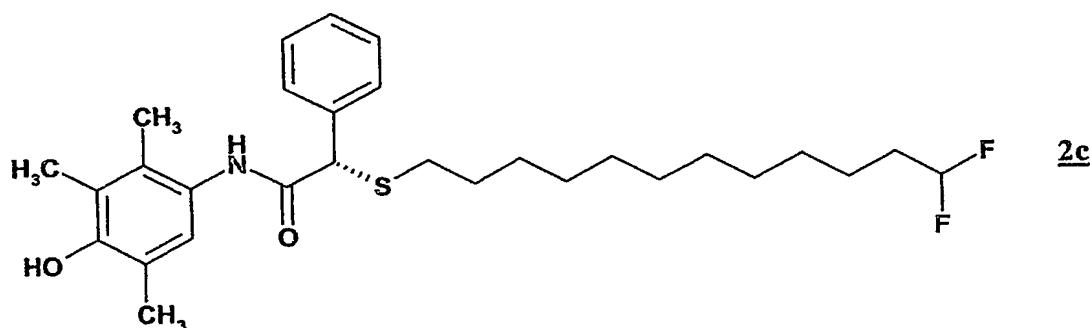
Après séchage ($MgSO_4$), filtration et mise à sec, on récupère une huile qui est purifiée par chromatographie-flash. Par élution avec un mélange CH_2Cl_2 -MeOH 98-2, on obtient, après élimination du solvant, le composé 2b (4,0 g).

$F = 48^\circ C$

5 CCM = gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,34$ (CH_2Cl_2 -MeOH 95-5)

c) (S)-2',3',5'-triméthyl-4' hydroxy- α -(12,12-difluorododécylthio)- α -phénylacétanilide.



10 A une solution de 2,3,5-triméthyl-4-aminophénol, chlorhydrate (1,76 g ; 0,0095 mole) dans le dichlorométhane (100 ml), maintenu sous azote, on ajoute la triéthylamine (1,33 ml) puis une solution de composé 2b (3,8 g ; 0,01 mole) dans le dichlorométhane (45 ml) et le dicyclohexycarbodiimide (2,2 g, 0,01 mole).

15 Après 8 heures sous agitation à température ambiante, la dicyclohexylurée formée est filtrée et le filtrat concentré à sec puis repris à l'acétate d'éthyle.

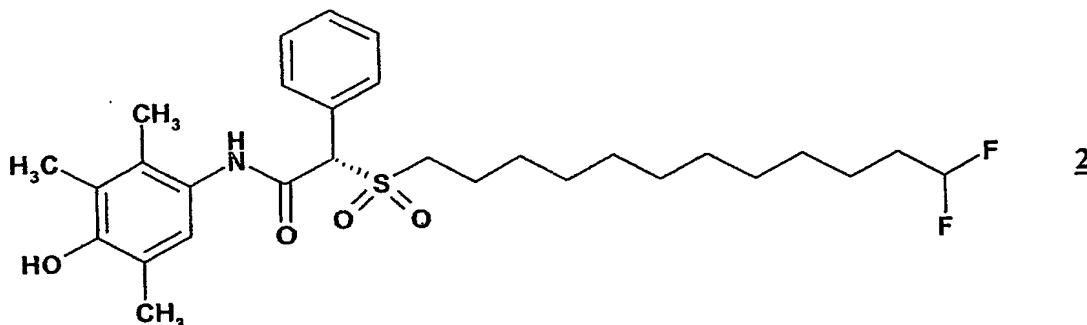
On obtient après lavage à l'acide chlorhydrique 0/1 N, à l'eau, séchage ($MgSO_4$) puis évaporation sous vide un solide rouge qui est purifié par flash-chromatographie.

L'élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole fournit, après évaporation du solvant, le composé 2c (4,12 g)

20 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,2$ (AcOEt-Ether pétrole 30-70).

d) (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le composé 2c obtenu ci-dessus.

Cristaux blancs

5 F = 106°C

$$\alpha_D^{25} = +20^\circ\text{C} \text{ (EtOH; } c = 0,310)$$

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

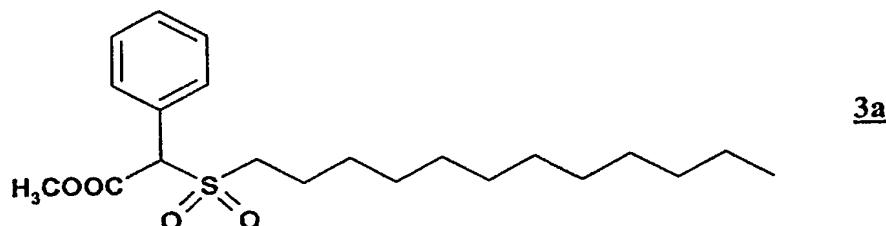
R_f = 0,46 (AcOEt-Ether de pétrole 30-70)

10 RMN (DMSO d₆) δ : 1,20 - 1,35 (m, 18H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,11
(s, 3H) ; 2,98 - 3,25 (m, 2H) ; 5,42 (s, 1H) ; 6,03 (t, 1H) ; 6,74 (s, 1H) ; 7,4 - 7,5 (m, 3H) ;
7,6 - 7,7 (m, 2H) ; 8,15 (s, 1H) ; 9,78 (s, 1H)

Exemple 3 :

15 2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -fluoro- α -phénylacétanilide

a) α -dodécyl sulfonyl phénylacétate de méthyle 3a



A une solution d' α -dodécyl thio phénylacétate de méthyle (8,6 g, 0,025 mole) dans le dichlorométhane (120 ml), on ajoute lentement l'acide m-chloroperbenzoïque (11,53 g ; 0,05 mole).

Après 2 heures à température ambiante sous agitation, le mélange réactionnel est filtré et évaporé. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie.

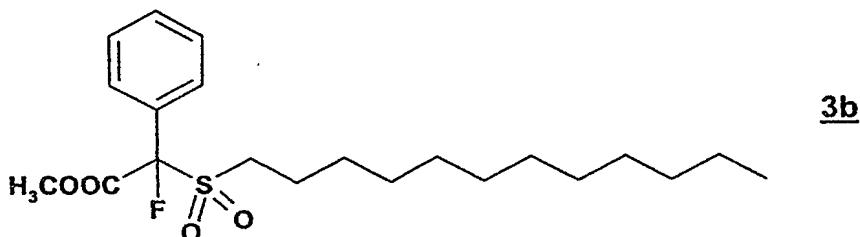
L'élution avec un mélange AcOEt -Ether de pétrole fournit après évaporation du solvant le composé 3a (7,62 g)

5 F = 59°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,45 (AcOEt-Ether de pétrole 20-80)

b) α -fluoro- α -dodécyl sulfonyl phénylacétate de méthyle 3b



10

A une suspension d'hydrure de sodium (0,8 g ; 0,02 mole), dans le THF (50 ml), à 0°C sous azote, on ajoute, en maintenant la température inférieure à 7°C, une solution du composé 3a (7,62 g ; 0,02 mole) dans le THF (200 ml).

15 Après 30 minutes à 0°C et 30 minutes à température ambiante, on ajoute du DMF (20 ml) et le sélect fluor (7,07 g ; 0,02 mole) puis on maintient sous agitation 5 heures à température ambiante.

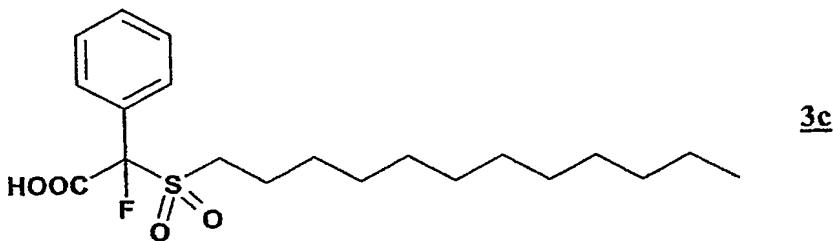
Le résidu, obtenu après évaporation du THF, est repris par l'acide chlorhydrique N et extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage à l'eau, à l'eau salée et séchage ($MgSO_4$), on obtient, après évaporation, une huile qui est purifiée par flash chromatographie.

20 L'élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole fournit, après élimination du solvant, le composé 3b (6,49 g)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,37 (AcOEt – Ether de pétrole 10-90)

25 c) acide- α -fluoro- α -dodécyl sulfonyl phénylacétique 3c



A une solution de composé 3b (6,49 g ; 0,016 mole) dans l'éthanol (160 ml), on ajoute la soude N (31,7 ml).

Après 2 heures à température ambiante, sous agitation, le méthanol est évaporé et le concentrat acidifié par l'acide chlorhydrique N puis extrait à l'acétate d'éthyle.

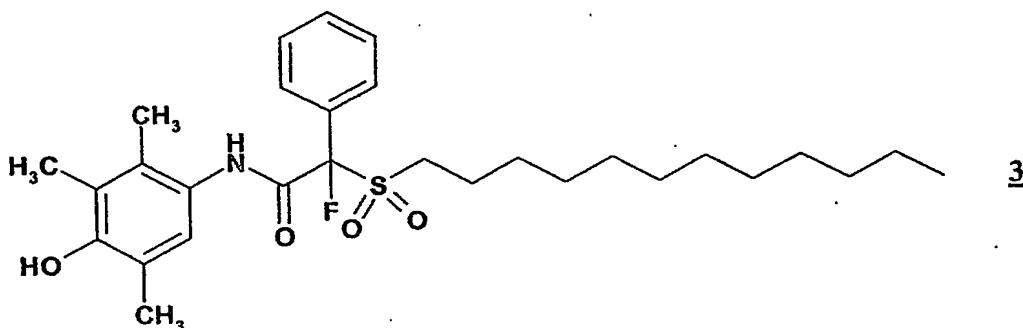
Après séchage ($MgSO_4$) et évaporation du solvant, on récupère une huile qui est reprise à l'éther de pétrole. Les cristaux formés sont filtrés et séchés pour donner le composé 3c.

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,3$ ($CH_2Cl_2 - MeOH$ 85-15)

10

d) 2',3',5',-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -fluoro- α -phényl acétanilide 3



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 3c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

15 Cristaux blanc cassé

$F = 81^\circ C$

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

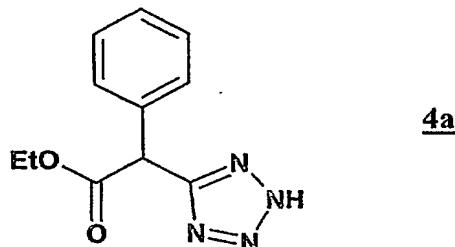
$R_f = 0,23$ (AcOEt-Ether de pétrole 20-80)

20 RMN ($DMSO d_6$) δ : 0,85 (t, 3H), 1,19 - 1,35 (m, 18H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 3,1 - 3,30 (m, 2H) ; 6,65 (s, 1 H) ; 7,53 - 7,59 (m, 3H) ; 7,82 - 7,84 (m, 2 H) ; 8,21 (s, 1H) ; 10,24 (s, 1H).

Exemple 4 :

2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α - (2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide **4**

5 a) α (2H-5-tétrazolyl) phénylacétate d'éthyle **4a**



A une solution de phényl cyanoacétate d'éthyle (17,4 ml, 0,1 mole) dans le toluène (225 ml), on ajoute le triméthyl silyl azide (22,6 mg ; 0,17 mole) puis de l'oxyde de dibutyl étain (2,49 g ; 0,01 mole) et le mélange réactionnel est chauffé 6 heures à 85°C.

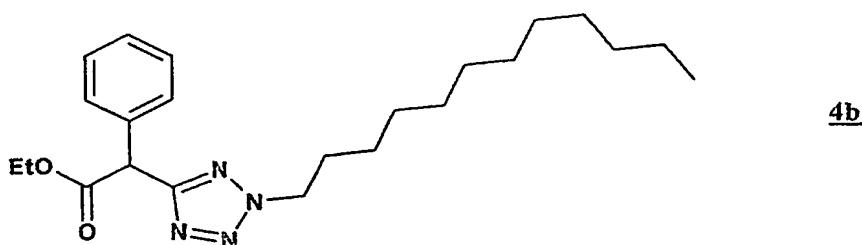
10 Après évaporation du toluène, le résidu huileux est repris à l'éthanol (200 ml) puis évaporé à nouveau. Reprendre à l'acétate d'éthyle. Laver à l'acide chlorhydrique N, à l'eau puis à l'eau salée, la solution est séchée (Na_2SO_4) et évaporée sous vide pour fournir une huile qui cristallise dans l'éther éthylique (16 g).

$F = 107 - 108^\circ\text{C}$

15 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-90-10}$)

b) α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-phénylacétate d'éthyle **4b**

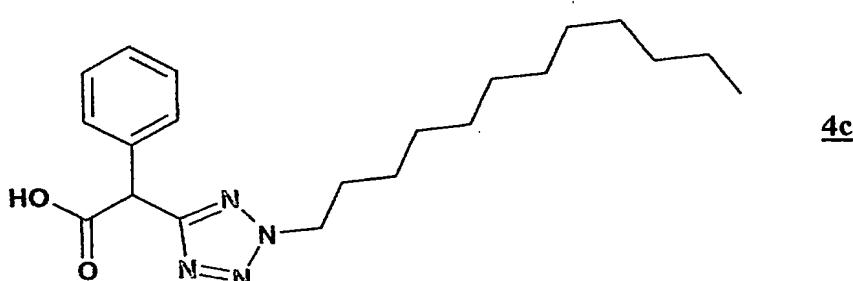


20 Une solution du composé **4a** (13,9 g ; 0,06 mole) de triéthylamine (16,7 ml ; 0,12 mole) et de bromure de dodécyle (15,8 ml ; 0,066 mole) dans l'acetonitrile (250 ml) est chauffée 20 heures à reflux. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et le bromhydrate de triéthylamine éliminé par filtration. Le filtrat est concentré et

purifié par flash chromatographie. Par élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole 10-90, on obtient, après élimination du solvant, le composé 4b huileux (16,5 g)
 CCM : gel de silice 60 F254 Merck
 $R_f = 0,24$ (AcOEt-Ether de pétrole 5-95)

5

c) acide- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-phénylacétique 4c



10 La soude en pastille (2 g ; 0,05 mole) est ajoutée à une solution du composé 4b (10 g ; 0,025 mole) dans l'éthanol (100 ml) et la mélange agité 5 heures à température ambiante. Après concentration à sec le résidu est repris à l'eau, acidifié par l'acide chlorhydrique N et extrait à l'éther éthylique. La phase organique, lavée à l'eau, est séchée (Na_2SO_4) et concentrée sous vide pour fournir une huile que cristallise dans l'éther de pétrole (8,9 g).

15

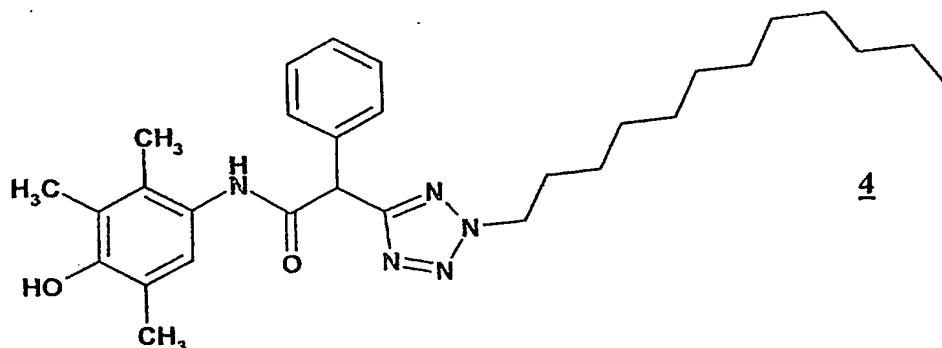
$F = 58^\circ C$

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,38$ (CH_2Cl_2 -MeOH 95-5)

d) 2',3',5',-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazozyl)- α -phénylacétanilide 4

20



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 4c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

Cristaux blancs

F = 94°C

5 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,64 (AcOEt-Hexane 50-50)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,84 (t, 3H), 1,21 - 1,34 (m, 18H) ; 1,87 (m, 5H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,58 (t, 2H) ; 5,5 (s, 1 H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,25 - 7,40 (m, 3H) ; 7,51 - 7,53 (m, 2H) ; 8,06 (s, 1H) ; 9,60 (s, 1H).

10

Exemple 5 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-dodécy1-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 5

15 Le composé 4 (23,9 g) est repris dans un minimum d'éthanol et chromatographié sur colonne chiral Pack AD. On obtient par élution avec un mélange EtOH-Hexane 20-80, après évaporation du solvant le composé 5 (10,9g)

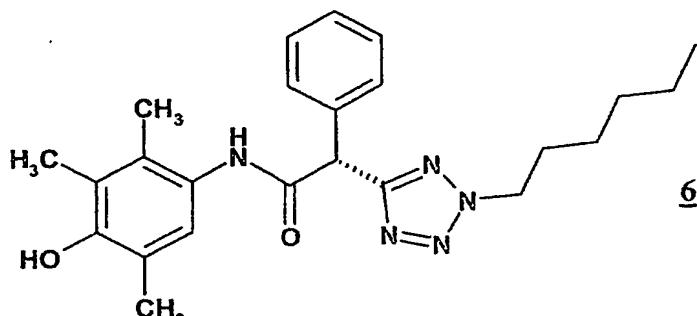
Cristaux blancs

F = 105°C

20 $\alpha_D^{25} = 42,3^\circ$ (EtOH ; c = 0,362)

Exemple 6 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 6



25

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le bromure d'hexyle, puis dédoublé selon le procédé décrit dans l'exemple 5 en éluant avec un mélange hexane-éthanol 70-30

Cristaux blancs

5 F = 108°C

Gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,14 (AcOEt-Ether de pétrole 10-90)

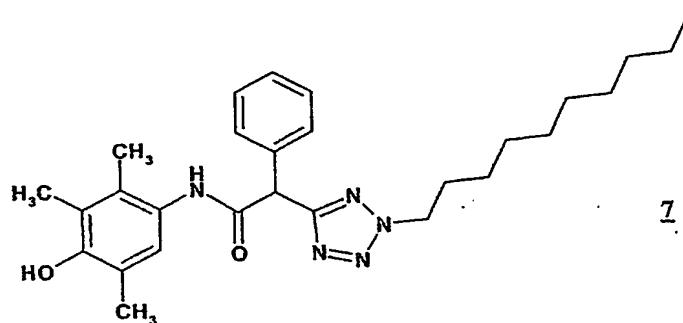
RMN (DMSO d₆) δ: 0,84 (t, 3H) ; 1,24 (m, 6H) ; 1,87 (m, 5H) ; 7,06 (s, 3 H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,64 (t, 2H) ; 5,5 (s, 1H) 6,7 (s, 1 H) ; 7,29 - 7,39 (m, 3H) ; 7,51 - 7,53 (m, 2H), 8,05 (s, 1H) ; 9,60 (s, 1H).

10

Exemple 7 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-décy1-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 7

15



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le bromure de décyle.

Cristaux blancs

20 F = 87°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

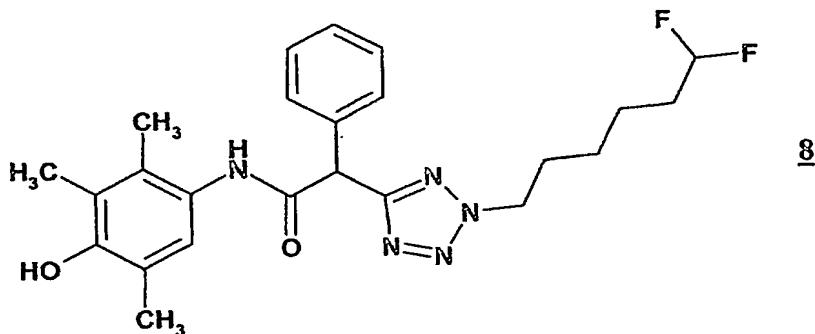
Rf = 0,71 (CH₂Cl₂-AcOEt 80-20)

Exemple 8 :

25

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide

8



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le 1-bromo-6,6-difluorohexane obtenu lui-même selon l'exemple 5 en remplaçant le 12-bromo décanol par le 6-bromohexanol.

Cristaux blancs

F = 120°C

Gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,53 (CH₂Cl₂-AcOEt 70-30)

10 RMN (DMSO_d₆) δ : 1,26 - 1,41 (m, 4H) ; 1,75 - 1,90 (m, 4H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,65 (t, 7H) ; 5,52 (s, 1H) ; 6,01 (t, 1H) ; 6,71 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H) ; 7,51 - 7,54 (m, 2H) ; 8,05 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Exemple 9 :

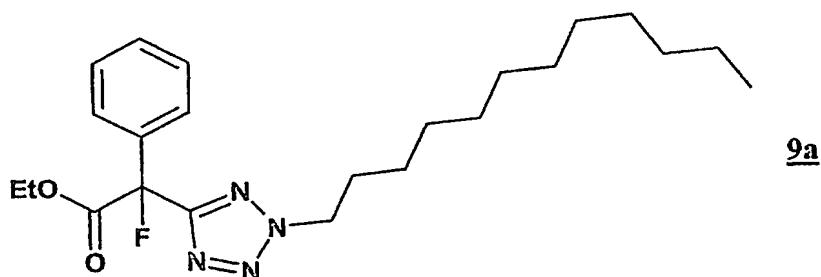
15

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-α-fluoro-α-phénylacétanilide

9

a) α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-α-fluorophénylacétate d'éthyle 9a

20



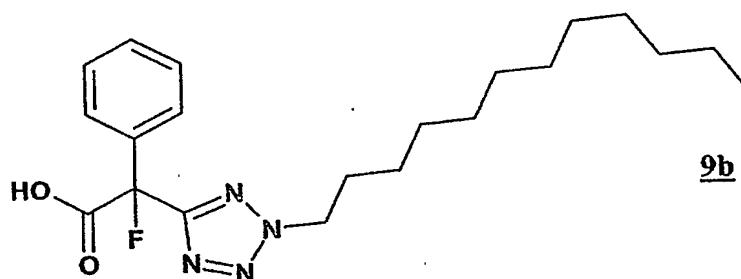
A une suspension d'hydrure de sodium (1,06 g ; 0,027 mole) dans le THF (60 ml) à - 8°C sous azote, on ajoute goutte à goutte le composé 4b (10,65 g ; 0,027 mole) en solution dans le THF (120 ml). Après 30 minutes, on ajoute du DMF (25 ml) et le select fluor (9,61 g ; 0,027 mole) puis l'on maintient l'agitation pendant 20 heures à température ambiante.

Le résidu obtenu après concentration sous vide est repris à l'éther éthylique, lavé à l'acide chlorhydrique, à l'eau et à l'eau salée. Après séchage (Na_2SO_4), on obtient le composé huileux brut 9a (10,9 g)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,66$ (AcOEt-Ether de pétrole 5-95)

b) acide α (2-dodécyl-2H-5-tétrazoyl) α -fluorophénylacétique 9b

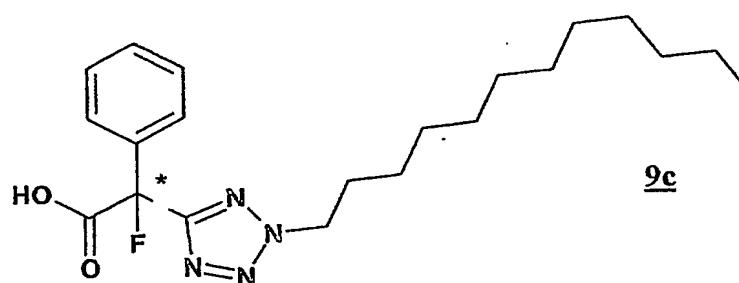


Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4c en partant du composé 9b obtenu ci-dessus.

CCM = gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-85-15}$)

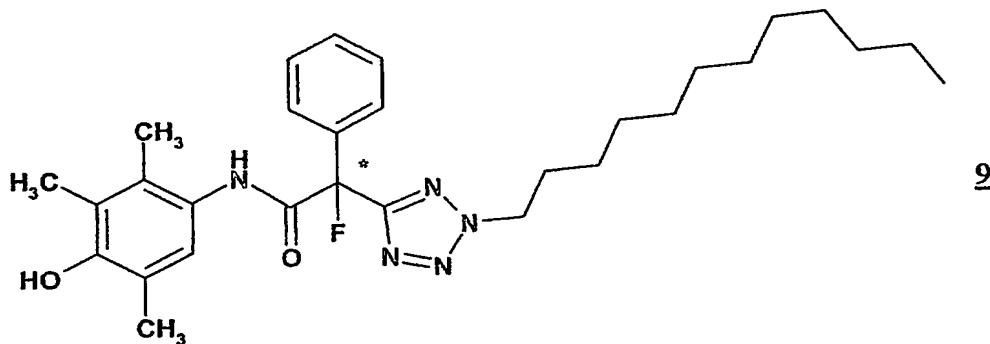
c) (+) Acide α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazoyl)- α -fluorophénylacétique 9c



5 A une solution du composé 9b (35 g ; 0,09 mole) dans le dichlorométhane (300 ml), maintenu à - 10°C, on ajoute le chloroformate d'isobutyle (13,3 ml ; 0,1 mole) puis la N-méthyl morpholine (11,5 ml ; 0,1 mole). Après 30 minutes d'agitation, on ajoute la (+)-noréphédrine et on agite 3 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau, au bicarbonate de sodium aqueux, à l'eau salée puis séché (Na_2SO_4) et concentré sous vide.

10 Les amides diastéréoisomères ainsi obtenus sont séparés par flash chromatographie. Par élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole 20-80, on isole l'amide le moins polaire (14,9 g) qui est traité par l'acide chlorhydrique concentré (300 ml) dans le dioxane (300 ml). Après 3 heures d'agitation à reflux, le mélange est concentré puis repris au dichlorométhane, lavé à l'eau, à l'acide chlorhydrique N et à l'eau salée. On obtient, après séchage (Na_2SO_4) et élimination du solvant sous vide le composé 9c.

15 d) (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phénylacétanilide
9



20 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 9c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

Cristaux blancs

$F = 126^\circ\text{C}$

$\alpha_D^{25} = 66,1^\circ$ (EtOH ; c = 0,31)

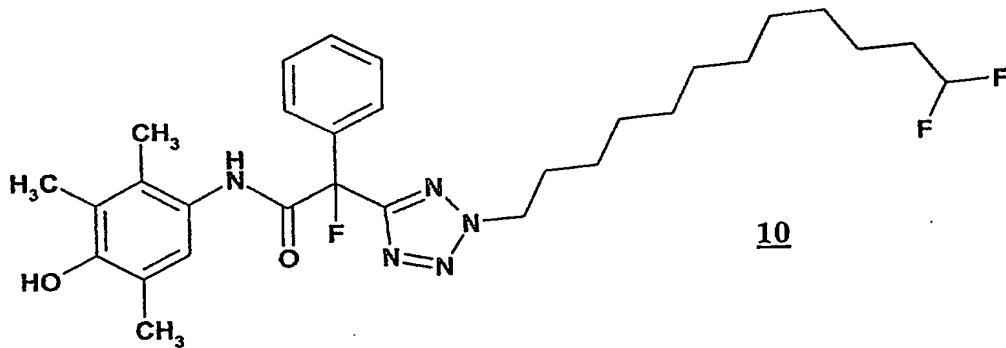
25 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$R_f = 0,40$ (AcOEt)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,85 (t, 1s) ; 1,23 (m, 18H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 4,71 (t, 2H) ; 6,67 (s, 1H) ; 7,48 - 7,51 (m, 3H) ; 7,59 - 7,62 (m, 2H), 8,13 (s, 1H) ; 10,17 (s, 1H).

5 Exemple 10 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]-α-fluoro-α-phénylacétanilide 10



10

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4b, en remplaçant le bromure de dodécyle par le 1-bromo-12,12-difluorododécane obtenu tel que décrit à l'exemple 2a. Le composé intermédiaire ainsi obtenu est traité selon le procédé décrit à l'exemple 9a,b,d pour fournir le composé 10.

15 Cristaux blancs

F = 96°C

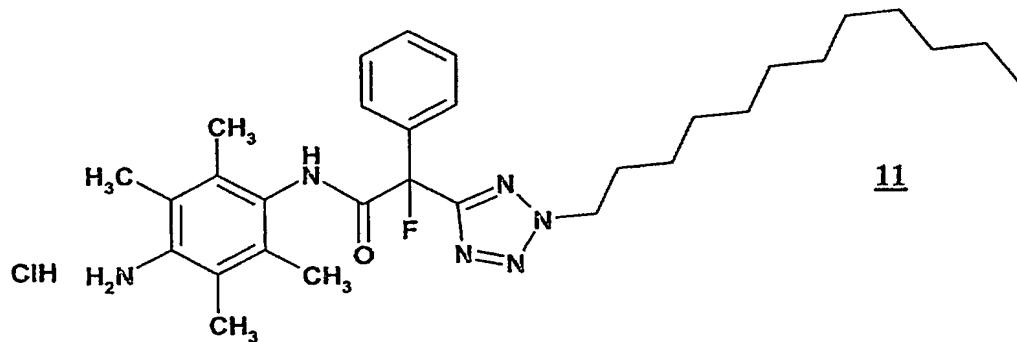
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

Rf = 0,44(AcOEt-Ether de pétrole 30-70)

20 RMN (DMSO d₆) δ : 1,22 - 1,35 (m, 16H) ; 1,76 - 1,78 (m, 2H) ; 1,79 - 1,92 (m, 5H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 4,72 (t, 2H) ; 6,03 (t, 1H) ; 6,67 (s, 1H) ; 7,48 - 7,50 (m, 3H) ; 7,60 - 7,62 (m, 2H) ; 8,13 (s, 1H) ; 10,06 (s, 1H).

Exemple 11 :

25 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino-α-(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)-α-fluoro-α-phénylacétanilide; chlorhydrate



Le composé 9b, obtenu à l'exemple 9, (0,80 g ; 0,002 mole) en solution dans le THF (5 ml)

5 à 0°C sous azote, est traité goutte à goutte par une solution de chlorure d'oxalyle (0,2 ml) dans le THF (5 ml). Après 4 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est ajouté goutte à goutte à une solution de diisopropyl éthyl amine (0,42 ml) et de 2,3,5,6-tétraméthyl-1,4-phénylène-diamine (0,37 g ; 0,0022 mole) dans le THF, maintenue sous azote.

10 Après 3 heures sous agitation, le mélange est concentré sous vide, repris à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau et à l'eau salée. Après séchage ($MgSO_4$) et élimination du solvant sous vide, on récupère une huile qui est purifiée par flash chromatographie en éluant avec un mélange $CH_2Cl_2 - AcOEt$ 95-5.

15 L'éluant est concentré sous vide, repris à l'acétone (10 ml) et traité par l'acide chlorhydrique 3,16 N dans l'isopropanol (0,18 ml).

Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther éthylique et séché pour donner le composé 11 (220 mg).

Cristaux blancs

$F = 168^\circ C$

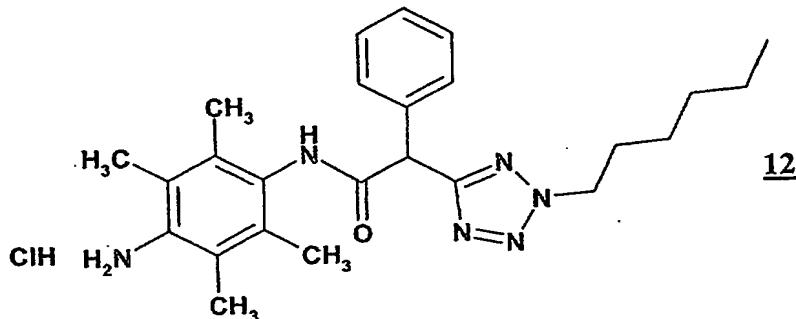
20 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

$Rf = 0,20 (CH_2Cl_2-AcOEt-Ether de pétrole 95 - 5)$

RMN (DMSO d_6) δ : 0,85 (t, 3 H) ; 1,23 (m, 18 H) ; 1,94 (s, 3 H) ; 1,88 – 1,92 (m, 2 H) ; 1,99 (s, 3 H) ; 2,05 (s, 3 H) ; 2,07 (s, 3 H) ; 4,73 (t, 2 H) ; 7,49 - 7,50 (m, 3 H) ; 7,61 - 7,63 (m, 2 H) ; 10,28 (s, 1 H).

Exemple 12 :

2',3',5',6' tétraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phényl acétanilide,
chlorhydrate 12



5

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2c en remplaçant le 2,3,5-triméthylaminophénol par la 2,3,5,6-tétraméthyl phénylène diamine et l'acide α -(12,12-difluorododecylthio) phénylacétique par l'acide α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl) phényl acétique.

10 Après salification par l'acide chlorhydrique, dans l'isopropanol, on obtient, par précipitation à l'éther éthylique le composé 12.

Cristaux blancs

F = 252° C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

15 Rf = 0,48 (CH₂Cl₂ – AcOEt 80-20)

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt potentiel dans le traitement de l'hypercholestérolémie et dans le traitement de la maladie athéromateuse.

20

Les composés ont été étudiés pour leur effet inhibiteur de l'ACAT in vitro et hypocholestérolémiant chez le rat.

25

1 - Inhibition de l'ACAT

L'activité inhibitrice de l'ACAT (enzyme acyl COA : cholestérol O acyl transférase) des composés a été évaluée *in vitro* sur microsomes de foie de rat en utilisant la technique de H. CHAUTAN et al. (*Analytical Biochemistry*, 173, 436 – 439, 1988).

5

Les activités, exprimées en concentrations inhibitrices 50 % (CI 50) obtenues avec certains produits de l'invention et l'Eflucimibe (exemple 16 du brevet WO 97/19918 déposé par la demanderesse) sont reportées à titre d'exemple dans le tableau I suivant :

Composé n°	CI ₅₀ (nμ)
1	135
3	48
4	43
5	11
9	20
10	28
Eflucimibe	60

10

2 - Activité hypocholestérolémiante

Des rats mâles (160-180 g) sont soumis pendant 4 jours à un régime hypercholestérolémique altromin C 1061 et traités par voie orale par les composés en suspension dans une solution de Tween 80 à 2 % dans de l'eau distillée. Le 5^{ème} jour, les animaux non à jeun sont anesthésiés à l'éther éthylique, exsanguinés par prélèvement sur EDTA à l'aorte abdominale. Le sang est immédiatement centrifugé et le plasma conservé à 4°C.

15

Le cholestérol plasmatique est alors dosé par la méthode CHOD-PAP (Boehringer Mannheim Réf. 237574). La dose efficace 50 (DE₅₀) correspond à la dose qui réduit de moitié la concentration en cholestérol plasmatique par rapport aux animaux témoins.

20

Composé n°	DE ₅₀ (mg/kg)
1	0,25
3	0,022
4	0,029
5	0,025
9	0,012
10	0,029
Eflucimibe	0,12

Les composés de l'invention sont de puissants hypcholestérolémiants, inhibiteurs de l'ACAT qui peuvent être utilisés dans le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.

5

Les compositions pharmaceutiques peuvent être présentées sous la forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentale ou locale, par exemple sous forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops, suspensions buvables et contenir les excipients appropriés.

10

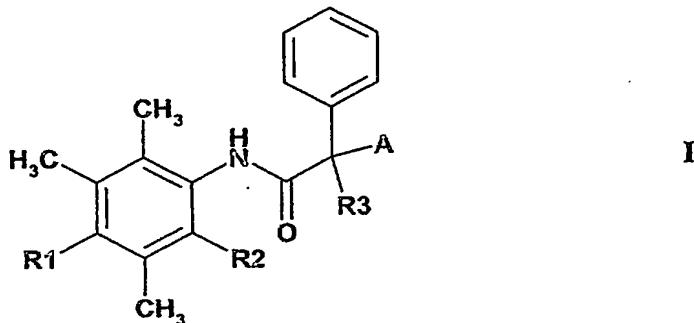
La posologie quotidienne peut aller de 5 à 1000 mg.

15

20

Revendications

1) Dérivés d'anilides caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :

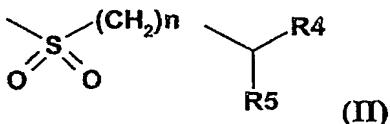


5 dans laquelle :

- R₁ représente un groupement hydroxyle ou amino
- R₂ représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R₃ représente l'hydrogène ou un atome de fluor
- A représente un groupement

10

.a)

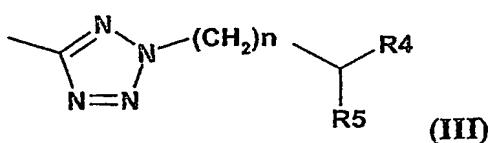


dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- R₄, R₅ identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor

15

.b

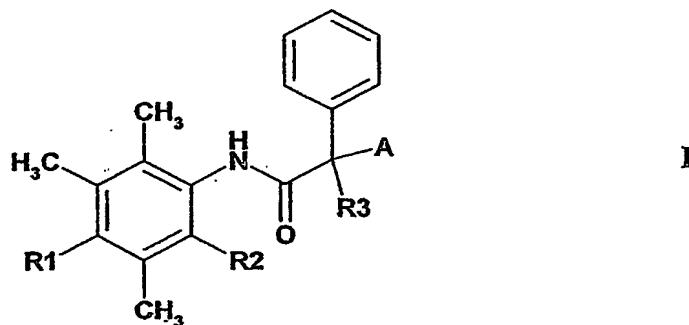


dans lequel n, R₄, R₅ ont la même signification que précédemment.

20 sous forme de leurs différents stéréoisomères ou énantiomères ainsi que leurs mélanges, pour les composés présentant un ou plusieurs carbones asymétriques et sous forme de

Revendications

1) Dérivés d'anilides caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :

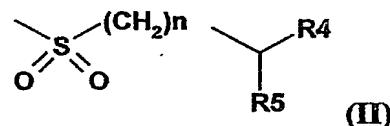


5 dans laquelle :

- R_1 représente un groupement hydroxyle ou amino
- R_2 représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R_3 représente l'hydrogène ou un atome de fluor
- A représente un groupement

10

.a)

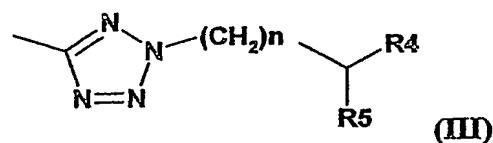


dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- R_4 , R_5 identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor

15

.b



dans lequel n, R_4 , R_5 ont la même signification que précédemment.

20 sous forme de leurs différents stéréoisomères ou énantiomères ainsi que leurs mélanges, pour les composés présentant un ou plusieurs carbones asymétriques et sous forme de

sels d'acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables pour les composés salifiables.

2) Composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés
5 parmi

le groupe suivant :

- (S)-2'3'5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide
- (S)-2',3',5-triméthyl-4'hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide

10 - 2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl α fluoro- α -phénylacétanilide

- 2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α - (2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-décyl-2H-tétrazolyl))- α -phénylacétanilide

15 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5 tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl
acétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]- α -fluoro-
 α -phénylacétanilide

20 - 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl
acetanilide, chlorhydrate

- 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -phénylacetanilide
chlorhydrate

25 3. A titre de médicaments, les composés de formule générale I selon l'une des
revendications 1 et 2, en particulier à titre de médicaments utiles dans le traitement des
maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

30 4. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un
support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale I
selon l'une des revendications 1 et 2.

sels d'acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables pour les composés salifiables.

2) Composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés
5 parmi

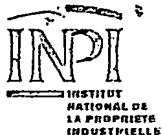
le groupe suivant :

- (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide
 - (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide
 - 10 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl α fluoro- α -phénylacétanilide
 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide
 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-décyl-2H-tétrazolyl))- α -phénylacétanilide
 - 15 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide]
 - (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5 tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl acétanilide
 - 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]- α -fluoro- α -phénylacétanilide
 - 20 - 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl acetanilide, chlorhydrate
 - 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -phénylacetanilide chlorhydrate
- 25 3. A titre de médicaments, les composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2, en particulier à titre de médicaments utiles dans le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.
4. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2.

5. Utilisation de composés de formule générale I, selon l'une des revendications 1 et 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypocholestérolémie ou l'athérosclérose.

5. Utilisation de composés de formule générale I, selon l'une des revendications 1 et 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

5



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601



Vos références pour ce dossier (facultatif)	240107 FA
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0212855

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES D' -PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE - FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

[1] Nom	PATOISEAU Jean-François		
Prénoms			
Adresse	Rue	7, rue Jules Ferry	
		81100 CASTRES FR	
Code postal et ville			
Société d'appartenance (facultatif)			
[2] Nom	AUTIN Jean-Marie		
Prénoms			
Adresse	Rue	Peri-Albo	
		Viviers-les-Montagnes	
Code postal et ville			
81290 LABRUGUIERE FR			
Société d'appartenance (facultatif)			
[3] Nom	DELHON André		
Prénoms			
Adresse	Rue	36, rue Hector Berlioz	
		81100 CASTRES FR	
Code postal et ville			
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
 DU (DES) DEMANDEUR(S)
 OU DU MANDATAIRE
 (Nom et qualité du signataire)

36102
 17/11/03

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

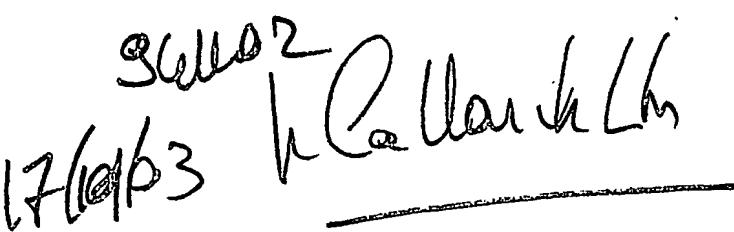
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 2/0601

Vos références pour ce dossier (facultatif)															
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL : 20050914A/National															
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) 0212853															
DERIVES D' -PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE HUMAINE.															
LE(S) DEMANDEUR(S) :															
PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE - FRANCE															
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>JUNQUERO Didier</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>4, rue des Sources 81100 BURLATS FR</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		Prénoms		JUNQUERO Didier	Adresse	Rue		Code postal et ville	4, rue des Sources 81100 BURLATS FR	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom														
Prénoms		JUNQUERO Didier													
Adresse	Rue														
	Code postal et ville	4, rue des Sources 81100 BURLATS FR													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		Prénoms			Adresse	Rue		Code postal et ville	██████████	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom														
Prénoms															
Adresse	Rue														
	Code postal et ville	██████████													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		Prénoms			Adresse	Rue		Code postal et ville	██████████	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom														
Prénoms															
Adresse	Rue														
	Code postal et ville	██████████													
Société d'appartenance (facultatif)															
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.															
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 36602 17/10/63													